



(21)申请号 201610734413.1

(22)申请日 2016.08.28

(71)申请人 云南民族大学

地址 650500 云南省昆明市呈贡区大学城
云南民族大学

(72)发明人 黄超 付黄梅 白海瑞 袁明龙
郭俊明

(51)Int.Cl.

C07D 471/04(2006.01)

权利要求书1页 说明书5页

(54)发明名称

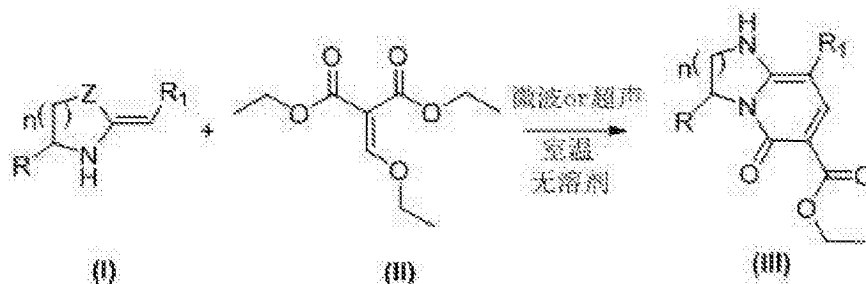
一种双环吡啶酮化合物的绿色合成方法

(57)摘要

本发明公开了一种双环吡啶酮化合物的绿色合成方法。本发明的技术方案要点为：一种双环吡啶酮化合物的绿色合成，是以杂环烯酮缩胺及其衍生物与乙氧基甲叉丙二酸二乙酯为原料，在无溶剂、无催化剂超声促进或微波促进条件下通过一锅法串联反应一步成环而制得，公布了具体的合成步骤及制备过程中的主要反应方程式。本发明具有制备简单高效、安全环保、反应条件温和等优点，符合现代绿色化学特点，具工业化应用前景。

1. 一种双环吡啶酮化合物的绿色合成方法, 其特征在于以杂环烯酮缩胺及其衍生物与乙氧基甲叉丙二酸二乙酯经一锅串联法反应而制得的, 其具体合成步骤为: (1) 在反应容器无溶剂、无催化剂下, 将杂环烯酮缩胺及其衍生物与乙氧基甲叉丙二酸二乙酯混合搅拌, 在微波或者超声下常温反应; (2) TLC监控反应过程, 点板确定反应原料点消失时, 停止反应, 经过硅胶柱层析, 旋干, 重结晶得双环吡啶酮化合物。

2. 根据权利要求1所述的一种双环吡啶酮化合物的绿色合成方法, 其特征在于制备过程中无溶剂、无催化剂发生的主要反应方程式为:



$n = 1, 2, 3$;

$Z = \text{NH}, \text{O}, \text{S}$;

R 可为 H、烷基或芳香基;

R_1 为吸电子基, 如硝基、氰基、酯基、卤原子或芳香酮基等。

一种双环吡啶酮化合物的绿色合成方法

技术领域

[0001] 本发明涉及有机合成化学领域,具体说是一种双环吡啶酮化合物的绿色合成方法。

背景技术

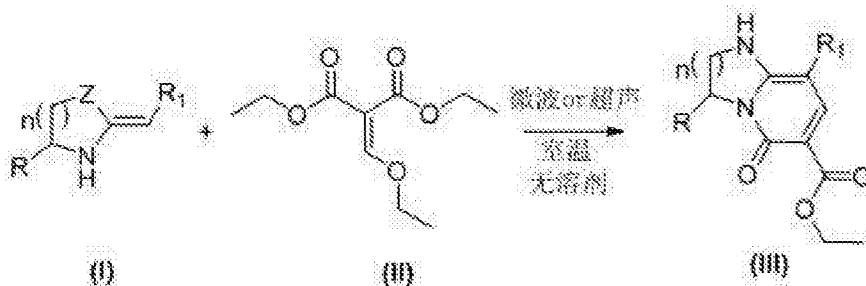
[0002] 双环吡啶酮化合物是药物和染料常见的结构单元,是许多天然生物碱、嘌呤碱和许多有重要活性的天然产物以及有机合成中间体的基本骨架。广泛分布于动植物中,也可以在农药中做除草剂。双环吡啶酮类杂环化合物因其突出的生物活性而在制药工业领域扮演着重要角色,不仅具抗疟疾、抗糖尿病、抗肿瘤、抗炎、抗病毒、抗真菌等良好的生理活性,而且可作为人体鼻病毒3C-蛋白酶抑制剂、ACE抑制剂、周期素激酶抑制剂、钙通道阻滞剂等而发挥药理作用(Gudmundsson, s.; *J. Med. Chem.* 2003, 46, 1449; Rival, Y.; *Omni. Pharm. Bull.* 1992, 40, 1170; Hranjec, M.; *J. Med. Chem.* 2007, 50, 5659; Trapani, G.; *J. Med. Chem.* 1999, 42, 3934; Byth, F.; *Bioorg. Med. Chem. Lett.* 2004, 14, 2245)。而双环吡啶酮类化合物的合成却具有一定的局限性,以反应需加热回流或使用催化剂、特定溶剂等,反应条件相对苛刻或者反应时间较长,不符合环境友好、绿色化学的要求。对于反应体系与条件的优化将为更好的发挥其实用价值奠定良好的基础。

发明内容

[0003] 本发明为了克服上述双环吡啶酮类化合物合成反应条件苛刻,反应时间长等缺点,公布了一种原料廉价易得、操作简单的双环吡啶酮类化合物的绿色高效合成方法。

[0004] 本发明的具体实施路线为:取杂环烯酮缩胺及其衍生物于反应器中,并称取一定量乙氧基甲叉丙二酸二乙酯滴入反应器,在无溶剂、无催化剂超声促进或微波促进条件下通过一锅法串联反应一步成环分别得对应的双环吡啶酮类产物,经过硅胶柱层析,减压蒸馏,重结晶得目标产物纯品。

[0005] 其中反应式如下:



其中,R可为H、烷基或芳香基;

R₁为吸电子基,如硝基、氰基、酯基、卤原子或芳香酮基等;

上述反应无论是室温搅拌、超声促进还是微波促进条件下均可发生。

[0006] 上述反应无论是室温搅拌、超声促进还是微波促进条件,均可在有溶剂如:二氯甲烷、乙腈、1,4-二氧六环、丙酮、三乙胺、乙酸、二苯醚等和无溶剂时,一定程度得到对应的双

环吡啶酮类产物,但无溶剂条件下反应产率更高。

[0007] 上述反应在有催化剂NaH、BuOK、三乙胺、乙酸等的存在下也可少量得到对应产物,但无催化剂时,反应产率更高。

[0008] 上述反应高温反应也可一定程度得到预期产物,但反应体系较为复杂,对分离纯化技术要求较高。

[0009] 其中,所有反应由TLC点板监控。

[0010] 其中,所有反应通过硅胶柱层析分离纯化,并重结晶得纯净的双环吡啶酮类产物,核磁共振谱、高分辨质谱等表征手段对产物结构进行鉴定。

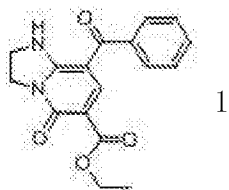
[0011] 上述反应均能在无溶剂无催化剂参与条件下反应产率更高,且选用超声促进或微波促进缩短了反应时间,一步串联成环无需中间处理,具有原料廉价易得、操作简便、反应条件温和、环境友好、绿色高效等诸多优点。

[0012] 上述所有反应的核磁共振数据由Bruker Ultrashield™ 400 PLUS/Bruker AVANCE III 400M型核磁谱仪测定,TMS为内标,瑞士Bruker公司。

[0013] 上述所有反应的高分辨质谱由 LTQ Orbitrap XL高分辨液相色谱质谱联用仪测定,美国Thermo Fisher Scientific公司。

具体实施方式

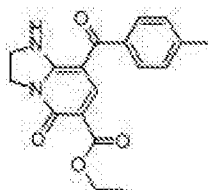
[0014] 实施例1 称取化合物2-(苯甲酰基亚甲基)咪唑啉啉啉(1mmol,188.2mg)于反应试管中,再缓慢向反应试管中滴入乙氧基甲叉丙二酸二乙酯(5mmol,1081.1mg),在超声促进下25-30℃反应5小时,TLC点板监控反应,待反应充分后,反应混合物经过硅胶柱层析,减压旋蒸得白色固体,重结晶得纯净的白色针状晶体产物双环吡啶酮化合物1。化合物数据为:



1

yield 69.8%; White needle-like crystals; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.32 (t, J = 7.04, 3H, CH₃), 4.06 (t, J = 9.64, 2H, NCH₂), 4.26-4.33 (m, 4H, CONCH₂ and COOCH₂), 7.49-7.58 (m, 5H, ArH), 8.51 (s, 1H, CH), 8.75 (br, 1H, NH); HRMS (ESI-TOF⁺): m/z Calcd for C₁₇H₁₆O₄N₂Na [(M+Na)⁺] 335.1002; found, 335.0995.

实施例2 称取2-(对甲基苯甲酰基亚甲基)咪唑啉啉啉(1mmol,202.3mg)于反应试管中,再缓慢向反应试管中滴入乙氧基甲叉丙二酸二乙酯(5mmol,1081.1mg),在超声促进下25-30℃反应5小时,TLC点板监控反应,待反应充分后,反应混合物经过硅胶柱层析,减压旋蒸得白色固体,重结晶得纯净的白色针状晶体产物双环吡啶酮化合物2。化合物数据为:

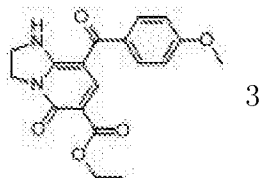


2

yield 71.1%; White needle-like crystals; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33

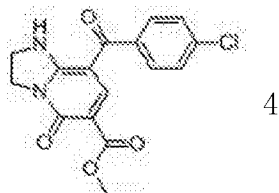
(t, $J=7.08$, 3H, CH₃), 2.42 (s, 3H, ArCH₃), 4.04 (t, $J=9.76$, 2H, NCH₂), 4.26–4.32 (m, 4H, CONCH₂ and COOCH₂), 7.28 (d, $J=7.84$, 2H, ArH), 7.47 (d, $J=7.84$, 2H, ArH), 8.53 (s, 1H, CH), 8.74 (br, 1H, NH); HRMS (ESI-TOF⁺): m/z Calcd for C₁₈H₁₈O₄N₂Na [(M+Na)⁺] 349.1159; found, 349.1156.

实施例3 称取2-(对甲氧基苯甲酰基亚甲基)咪唑啉啉(1mmol, 218.2mg)于反应试管中,再缓慢向反应试管中滴入乙氧基甲叉丙二酸二乙酯(5mmol, 1081.1mg),在超声促进下25–30℃反应5小时,TLC点板监控反应,待反应充分后,反应混合物经过硅胶柱层析,减压旋蒸得白色固体,重结晶得纯净的白色针状晶体双环吡啶酮化合物3。化合物数据为:



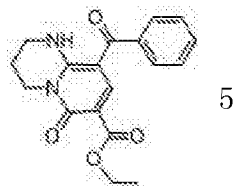
yield 75.4%; White needle-like crystals; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, $J=7.08$, 3H, CH₃), 3.87 (s, 3H, OCH₃), 4.03 (t, $J=9.56$, 2H, NCH₂), 4.27–4.32 (m, 4H, CONCH₂ and COOCH₂), 6.98 (d, $J=8.40$, 2H, ArH), 7.58 (d, $J=8.40$, 2H, ArH), 8.56 (s, 1H, CH), 8.70 (br, 1H, NH); HRMS (ESI-TOF⁺): m/z Calcd for C₁₈H₁₈O₅N₂Na [(M+Na)⁺] 365.1108; found, 365.1107.

实施例4 称取化合物2-(对氯苯甲酰基亚甲基)咪唑啉啉(1mmol, 222.7mg)于反应试管中,再缓慢向反应试管中滴入化合物1(5mmol, 1081.1mg),在超声促进下25–30℃反应5小时,TLC点板监控反应,待反应充分后,反应混合物经过硅胶柱层析,减压旋蒸得白色固体,重结晶得纯净的白色针状晶体双环吡啶酮化合物4。化合物数据为:



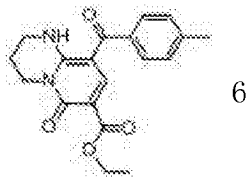
yield 67.2%; White needle-like crystals; ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃): δ = 1.33 (t, $J=7.12$, 3H, CH₃), 4.07 (t, $J=9.64$, 2H, NCH₂), 4.27–4.33 (m, 4H, CONCH₂ and COOCH₂), 7.47 (d, $J=8.08$, 2H, ArH), 7.52 (d, $J=8.16$, 2H, ArH), 8.45 (s, 1H, CH), 8.71 (br, 1H, NH); HRMS (ESI-TOF⁺): m/z Calcd for C₁₇H₁₅O₄N₂ClNa [(M+Na)⁺] 369.0613; found, 369.0617.

实施例5 称取2-(苯甲酰基亚甲基)六氢嘧啶(1mmol, 202.3mg)于反应试管中,再缓慢向反应试管中滴入化合物1(5mmol, 1081.1mg),在超声促进下25–30℃反应5小时,TLC点板监控反应,待反应充分后,反应混合物经过硅胶柱层析,减压旋蒸得白色固体,重结晶得纯净的白色针状晶体双环吡啶酮化合物5。化合物数据为:



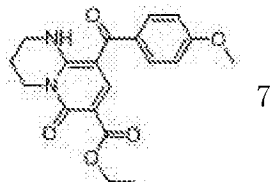
yield 95.4%; White needle-like crystals; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.26 (t, J = 7.04, 3H, CH_3), 2.09 (s, 2H, CH_2), 3.51 (s, 2H, NCH_2), 4.05 (d, J = 4.56, 2H, CONCH_2), 4.23 (t, J = 7.00, 2H, COOCH_2), 7.45 (d, J = 3.24, 5H, ArH), 8.41 (s, 1H, CH), 11.18 (br, 1H, NH); HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{18}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 349.1159; found, 349.1155.

实施例6 称取化合物2-(对甲基苯甲酰基亚甲基)六氢嘧啶(1mmol, 216.3mg)于反应试管中,再缓慢向反应试管中滴入化合物1(5mmol, 1081.1mg),在超声促进下25-30℃反应5小时,TLC点板监控反应,待反应充分后,反应混合物经过硅胶柱层析,减压旋蒸得白色固体,重结晶得纯净的白色针状晶体双环吡啶酮化合物6。化合物数据为:



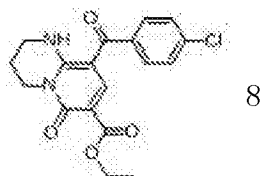
yield 84.3%; White needle-like crystals; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.32 (t, J = 7.08, 3H, CH_3), 2.15 (t, J = 5.32, 2H, CH_2), 2.43 (s, 3H, ArCH_3), 3.56 (s, 2H, NCH_2), 4.11 (t, J = 5.76, 2H, CONCH_2), 4.29 (q, J = 7.08, 2H, COOCH_2), 7.28 (d, J = 7.08, 2H, ArH), 7.43 (d, J = 7.64, 2H, COArH), 8.50 (s, 1H, CH), 11.24 (br, 1H, NH); HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_4\text{N}_2\text{Na}[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 363.1315; found, 363.1313.

实施例7 称取化合物2-(对甲氧基苯甲酰基亚甲基)六氢嘧啶(1mmol, 232.3mg)于反应试管中,再缓慢向反应试管中滴入化合物1(5mmol, 1081.1mg),在超声促进下25-30℃反应5小时,TLC点板监控反应,待反应充分后,反应混合物经过硅胶柱层析,减压旋蒸得白色固体,重结晶得纯净的白色针状晶体双环吡啶酮化合物7。化合物数据为:



yield 85.2%; White needle-like crystals; ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3): δ = 1.34 (t, J = 7.04, 3H, CH_3), 2.16 (t, J = 5.52, 2H, CH_2), 3.90 (s, 3H, ArOCH_3), 3.57 (s, 2H, NCH_2), 4.13 (t, J = 5.72, 2H, CONCH_2), 4.31 (q, J = 7.16, 2H, COOCH_2), 6.99 (d, J = 8.04, 2H, ArH), 7.54 (d, J = 7.96, 2H, COArH), 8.54 (s, 1H, CH), 11.21 (br, 1H, NH); HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z Calcd for $\text{C}_{19}\text{H}_{20}\text{O}_5\text{N}_2\text{Na}[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 379.1264; found, 379.1261.

实施例8 称取化合物2-(对氯苯甲酰基亚甲基)六氢嘧啶(1mmol, 236.7mg)于反应试管中,再缓慢向反应试管中滴入化合物1(5mmol, 1081.1mg),在超声促进下25-30℃反应5小时,TLC点板监控反应,待反应充分后,反应混合物经过硅胶柱层析,减压旋蒸得白色固体,重结晶得纯净的浅黄色片状晶体双环吡啶酮化合物8。化合物数据为:



yield 75.9%; Light yellow flaky crystal; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ = 1.15 (t, J = 7.04, 3H, CH_3), 2.01 (s, 2H, CH_2), 3.51 (s, 2H, NCH_2), 3.90 (t, J = 5.08, 2H, CONCH_2), 4.09 (q, J =7.00, 2H, COOCH_2), 7.51 (d, J = 8.24, 2H, ArH), 7.60 (d, J = 8.20, 2H, COArH), 8.12 (s, 1H, CH), 10.80 (br, 1H, NH); HRMS (ESI-TOF $^+$): m/z Calcd for $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{O}_4\text{N}_2\text{ClNa}[(\text{M}+\text{Na})^+]$ 383.0769; found, 383.0764.

以上所述的具体实施例是对本发明的进一步说明,仅用于例证目的,并非对本发明任何形式的范围限制。凡对依据本发明的技术实质对以上实施例所做的简单修改、等同变化与修饰,均属本发明的保护范围。